

Use of peroxidised lipids for the preparation of a pharmaceutical composition intended for the treatment of telangiectases by local application

Patent number: FR2705568
Publication date: 1994-12-02
Inventor: STEPHANE DESJONQUERES
Applicant: CARILENE LABORATOIRES (FR)
Classification:
- international: A61K31/23; A61K35/78
- european: A61K31/23
Application number: FR19930006353 19930527
Priority number(s): FR19930006353 19930527

Report a data error here

Abstract of **FR2705568**

The invention relates to a novel use of peroxidised lipids, possessing a degree of peroxidation of between 50 and 200 milliequivalents per kilo, and preferably between 50 and 150 milliequivalents per kilo, for the preparation of a pharmaceutical composition intended for the treatment of telangiectases by local application.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 705 568

(21) N° d'enregistrement national :

93 06353

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 31/23 , 35/78

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27.05.93.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 02.12.94 Bulletin 94/48.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES CARILENE Société
Anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : Desjonquères Stéphane.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Utilisation de lipides peroxydés pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinées au traitement par application locale des télangiectasies.

(57) L'invention concerne une nouvelle utilisation de lipides peroxydés, présentant un taux de peroxydation compris entre 50 et 200 milliéquivalents par kilo, de préférence entre 50 et 150 milliéquivalents par kilo, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement, par application locale, des télangiectasies.

FR 2 705 568 - A1



Utilisation de lipides peroxydés pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement par application locale des télangiectasies

La présente invention concerne une nouvelle indication thérapeutique de produits connus, et a essentiellement pour objet l'utilisation de lipides peroxydés pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement par application locale des télangiectasies.

Les télangiectasies, encore appelés varicosités, se manifestent essentiellement par des marques ou traits rouges ou bleus, suivant qu'elles sont artérielles ou veineuses, sur la peau.

Ces manifestations sont la conséquence d'un phénomène circulatoire dont l'étiologie est à l'heure actuelle très controversée mais qui est lié à un phénomène d'hyperpression circulatoire. A l'heure actuelle, le seul traitement connu de ces varicosités est un traitement dit traitement "sanglant" qui consiste à les scléroser.

Il a maintenant été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que certains lipides peroxydés présentent une très grande efficacité pour traiter, en application locale, les télangiectasies.

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation de lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 50 et 200 milliéquivalents par kilo, de préférence entre 50 et 150 milliéquivalents par kilo, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement, par application locale, des télangiectasies.

Les lipides peroxydés utilisés conformément à l'invention sont des produits connus préparés à partir de lipides par exemple par saturation en oxygène et exposition intensive et contrôlée aux rayons ultraviolets.

Ces produits ont notamment été décrits dans les documents BSM n° 2330 M, EP-A-293 535, FR-A-2 591 112 ; EP-A-225 831 ; EP-A-225 832 ; EP-A-225 833 ; EP-A-226 506 ; FR-A-2 461 744 ; FR-A-2 539 142 et EP-A-117 962.

Dans ces documents antérieurs, ces composés sont présentés comme susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certaines affections, notamment en rhumatologie ou traumatologie, ou encore en tant que produit cicatrisant.

Plus récemment, il a été découvert que l'application locale de ces produits est de nature à augmenter de façon remarquable, non seulement le flux sanguin superficiel, mais également le flux sanguin sous-cutané ou profond.

Cette nouvelle application des lipides peroxydés est décrite dans le brevet EP 0 480 983 qui décrit un nouveau mode de traitement des insuffisances circu-

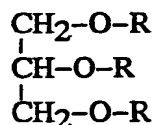
latoires. Toutefois, ce document ne comporte aucune indication concernant le problème particulier du traitement des télangiectasies puisqu'il propose un nouveau traitement des phénomènes circulatoires liés à un flux sanguin insuffisant et non de ceux liés à une pression trop forte.

5 Les lipides peroxydés susceptibles d'être utilisés conformément à l'invention peuvent être de nature chimique très variée. Ils présentent un taux de peroxydation, mesuré par la méthode AFNOR, compris entre 50 et 200 milliéquivalents par kilo, et de préférence entre 50 et 150 milliéquivalents par kilo.

10 Selon un mode de réalisation particulier, ces lipides présentent avantageusement une teneur en glycérides oxydés comprise entre 5 et 40 %.

Conformément à l'invention, on utilise préférentiellement comme lipide peroxydé au moins un peroxyde obtenu par peroxydation de lipides d'origine végétale, par exemple sous forme d'au moins une huile végétale naturelle. De
15 préférence, ces huiles sont choisies parmi l'huile d'amande douce, l'huile de noisette, l'huile d'arachide, l'huile de maïs, l'huile de pépin de raisin, l'huile de sésame et l'huile de carthame.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, on utilise des lipides peroxydés constitués principalement ou majoritairement de triglycérides répondant
20 à la formule générale :



25

dans laquelle les radicaux R sont majoritairement représentés par les acides octadécanoïques et octadécanoïques peroxydés.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, ces produits sont utilisés pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être
30 appliquée localement, et se présentent de manière générale sous la forme d'une crème, d'un gel. On peut également envisager des compositions se présentant sous forme de liquide, ou encore sous forme de capsule molle contenant les lipides peroxydés.

Une composition pharmaceutique ainsi préparée comprend, exprimés en
35 pourcentages pondéraux, 2 à 99 % de lipides peroxydés, environ 1 % de parfum, ainsi que des excipients pharmaceutiquement acceptables et de l'eau déminéralisée.

Avantageusement, cette composition pharmaceutique se présente sous forme d'une crème contenant :

| | | |
|----|----------------------------|------------|
| 5 | - alcool cétylique | 2,0 % |
| | - acide stéarique | 5,0 % |
| | - lipides peroxydés | 25,0 % |
| | - silicones | 0,5 % |
| | - propylèneglycol | 3,0 % |
| 10 | - triéthanolamine | 0,2 % |
| | - parfum | 0,8 % |
| | - émulsionnant non ionique | 6,0 % |
| | - antimicrobien | 0,3 % |
| | - eau déminéralisée | q.s.p. 100 |

15 L'effet des composés lipidiques peroxydés utilisés en application topique conformément à la présente invention pour traiter les télangiectasies a été mis en évidence non seulement par examen visuel direct mais encore par un examen photographique destiné à évaluer le blanchiment des varicosités après traitement par lesdits composés.

20

Exemple 1

Préparation d'une composition pharmaceutique à base de lipides peroxydés, provenant d'une huile de carthame vierge disponible dans le commerce.

25 De l'huile de carthame vierge disponible dans le commerce présentant les caractéristiques principales suivantes :

| | | |
|----|----------------------|--|
| 30 | - indice de peroxyde | 18,70 méq./kg |
| | - glycéride oxydé | 4,18 % |
| | - viscosité à 50°C | $23,2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (23,2 centistokes) |

est soumise à un traitement de peroxydation comme décrit dans le document FR-A-2 461 744.

35 Ce procédé consiste à stocker l'huile de carthame dans une cuve en acier inoxydable. Cette cuve est coiffée d'une hotte pivotante capable de collecter les vapeurs et servant de support à une lampe à rayonnement ultraviolet, par exemple PHILIPS type HP 4 de 125 W.

Cette cuve est alimentée en continu par une pompe à air par exemple à un débit de 30 l/min pour obtenir un effet de barbotage. La cuve est également chauffée par des résistances alimentées en courant électrique de façon à maintenir une température de 80 à 100°C.

- 5 L'huile est ainsi maintenue pendant une durée de 20 à 35 h selon l'origine des lipides, notamment 25 h pour l'huile de carthame considérée dans cet exemple, afin d'obtenir un taux de peroxydation conforme à l'invention.

- L'huile ainsi obtenue après peroxydation est stockée dans un réservoir de stockage qui reçoit de l'huile de carthame peroxydée pouvant provenir de plusieurs
10 cuves de peroxydation.

L'huile de carthame peroxydée obtenue par le procédé rappelé ci-dessus présente les caractéristiques principales suivantes :

| | |
|----------------------|--|
| - indice de peroxyde | 149,0 méq./kg |
| - glycéride oxydé | 11,30 % |
| - viscosité à 50°C | $25,9 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (25,9 centistokes) |

- 15 A partir de cette huile peroxydée, on peut préparer des capsules à paroi molle encapsulant l'huile de carthame peroxydée et libérant l'huile de carthame peroxydée lors d'une application topique, par massage.

- Pour ce faire, on peut encapsuler l'huile de carthame peroxydée par tous procédés classiques d'encapsulation dans une capsule molle dont la tunique est
20 réalisée principalement avec un mélange gélatine-eau/glycérine, la composition respective du contenu de la capsule molle et de la tunique de la capsule étant la suivante par exemple pour un lot de 635,415 kg permettant de préparer 600 000 capsules en multiple et sous-multiple :

25 A - Contenu des capsules molles

| | |
|-------------------------------|------------|
| - huile de carthame peroxydée | 136,800 kg |
| - parfum anis | 3,00 kg |
| - silice colloïdale | 10,200 kg |
| | <hr/> |
| | 150,000 kg |

B – Tunique (paroi des capsules molles)

| | |
|---------------------|------------------|
| - gélatine | 211,796 kg |
| - glycérine | 106,357 kg |
| - eau purifiée | 164,147 kg |
| - bioxyde de titane | 2,414 kg |
| | <hr/> 485,415 kg |

La machine utilisée permet par exemple de préparer des capsules molles de
 5 460 mg ayant ainsi la composition suivante :

| Contenu | mg/capsule |
|---|----------------------------|
| Huile de carthame peroxydée | 228,000 mg |
| Parfum anis réf. 9/500918 | 5,000 mg |
| Silice colloïdale | 17,000 mg |
| Pour un contenu de | <hr/> 250,000 mg |
| Tunique | 210,000 mg \pm 10 % |
| Bioxyde de titane | 0,75 % |
| Mélange gélatine-eau/glycérine (67/33) q.s. % | |
| pour une capsule de | <hr/> 460,000 mg \pm 5 % |

Exemple 2

Une étude clinique multicentrique a été réalisée sur 60 patientes présentant
 10 des varicosités sur les membres inférieurs.

Le produit testé dans cet exemple est une huile de maïs peroxydée présentant un taux de peroxydation de 110 milliéquivalents par kilo.

Le test a été réalisé de la façon suivante :

15 – Application : deux fois par jour par légers massages du produit appliqué par effleurements à raison de 10 à 15 gouttes par localisation.

- Déroulement de l'étude

. Le produit est utilisé en monothérapie.

. L'évaluation a été faite après 6 semaines de traitement.

5 . Les résultats sur le blanchiment des varicosités sont évalués par le médecin traitant en accord avec le témoignage de la patiente.

On observe dans la majorité des cas une décoloration des varicosités, apparente au bout de 30 jours en moyenne.

Cet examen a été complété par un examen photographique destiné à comparer l'intensité de coloration des varicosités avant et après le traitement.

10 Cet examen photographique a été réalisé en prenant toutes les photographies dans les mêmes conditions (160 ASA, 45 cm, à travers une lampe fluorescente fixe).

15 Les résultats obtenus après 30 jours de traitement pour chaque patiente ont été portés sur une ligne graduée où le point 0 représente les conditions de la patiente avant le traitement et le point 10 la disparition complète des varicosités.

Le résultat moyen se situe entre 7 et 8.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de lipides peroxydés, présentant un taux de peroxydation compris entre 50 et 200 milliéquivalents par kilo, de préférence entre 50 et 150 milliéquivalents par kilo, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement, par application locale, des télangiectasies.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lipide peroxydé précité est un peroxyde obtenu par peroxydation de lipides d'origine végétale, par exemple sous forme d'au moins une huile végétale naturelle.
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'huile végétale naturelle est choisie parmi le groupe constitué de l'huile d'amande douce, de l'huile de noisette, de l'huile d'arachide, de l'huile de maïs, de l'huile de pépin de raisin, de l'huile de sésame et de l'huile de carthame.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les lipides peroxydés précités présentent avantageusement une teneur en glycérides oxydés comprise entre 5 et 40 %.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est préparée sous la forme d'une crème, d'un gel, d'un liquide ou de capsules molles contenant les lipides peroxydés.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique précitée comprend entre 2 et 99 % en poids de lipides peroxydés.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique précitée comprend en outre environ 1 % de parfum, ainsi que des excipients pharmaceutiquement acceptables et de l'eau déminéralisée.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 485794
FR 9306353

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | FR-A-2 591 104 (DESJONQUERES) 12 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | --- | |
| X | FR-A-2 591 113 (DESJONQUERES) 12 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | --- | |
| D,X | FR-A-2 591 112 (DESJONQUERES) 12 Juin 1987 * le document en entier * | 1-7 |
| | --- | |
| D,X | EP-A-0 226 506 (DESJONQUERES) 24 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | --- | |
| D,X | EP-A-0 225 833 (DESJONQUERES) 16 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | --- | |
| D,X | EP-A-0 225 832 (DESJONQUERES) 16 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | --- | |
| D,X | EP-A-0 225 831 (DESJONQUERES) 16 Juin 1987 * revendications * | 1-7 |
| | ----- | |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5) |
| | | A61K |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 28 Octobre 1993 | | KLAVER, T |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul | | |
| Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie | | |
| A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général | | |
| O : divulgation non-écrite | | |
| P : document intercalaire | | |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention | | |
| E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. | | |
| D : cité dans la demande | | |
| L : cité pour d'autres raisons | | |
| & : membre de la même famille, document correspondant | | |

1
EPO FORM 1503 Q1.82 (P/MCIJ)

THIS PAGE BLANK (USPTO)